ZUR KENNTNISS
DES
CYSTIN'S UND CYSTËIN'S.

INAUGURAL-DISSERTATION
VERFASST UND DER
HOHEN PHILOSOPHISCHEN FACULTÄT
DER
FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT
ZU
ERLANGEN
ZUR
ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE
VORGELEGT VON

KARL BRENZINGER
AUS FREIBURG i. BADEN.

FREIBURG i. B.
BUCHDRUCKEREI VON JOS. DILGER.
1891.

ZUR KENNTNISS

DES

CYSTIN'S UND CYSTËIN'S.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN PHILOSOPHISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT

ZU

ERLANGEN

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

VORGELEGT VON

KARL BRENZINGER

AUS FREIBURG i. BADEN.

FREIBURG i. B.
BUCHDRUCKEREI VON JOS. DILGER.
1891.

MEINEN TEUREN ELTERN

GEWIDMET.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545819_0069

Zur Kenntniss des Cystin's und des Cystëin's.

Das Cystin wurde im Jahre 1810 von Wollaston in Blasensteinen, welche fast ganz aus Cystin bestanden, entdeckt. Als eine schwefelhaltige Substanz ist es von Baudrimont und Malegati (Journal de Pharm. t. 24 p. 663) erkannt worden. Ueber die Zusammensetzung des Cystin's gingen die Ansichten der Chemiker lange Zeit auseinander. Prout (Gmelin, Handbuch der org. Chemie, Band 5, Seite 133) war der Erste, der eine Analyse des Cystin's ausführte, dabei jedoch den Schwefelgehalt desselben übersehen hatte, welcher, wie schon erwähnt, von Baudrimont und Malegati (loc. citato) nachgewiesen worden ist.

Thaulow (Annal. der Chemie u. Pharm. Bd. 27 S. 197) führte eine vollständige Analyse des Cystin's aus, und stellte auf Grund der erhaltenen Werthe die Formel $C_3H_6NSO_2$ auf. Diese Formel wurde von Gmelin (Lehrbuch der org. Chemie, 4. Auflage, Bd. 5, S. 133) wegen der unpaaren Atomzahl verworfen und durch $C_3H_7NSO_2$ ersetzt.

Cramer (Jahresberichte 1865 S. 654) betrachtete das Cystin als dem Serin analog zusammengesetzt und sprach sich für die letztgenannte Formel aus. Dagegen kamen Dewar und Gamgee zu dem Schlusse, dass die Zusammensetzung des Cystin's $C_3H_6NSO_2$ sei. (Journ. of Anat. and Phys. Bd. 7 S. 142.) Dieselben Autoren

geben an, dass bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf das Cystin Brenztraubensäure gebildet würde und betrachteten desshalb das Cystin als β-Amidothiobrenztraubensäure $CH_2—NH_2—C\text{-}SCOOH$.

Hoppe-Seyler (Zeitschrift für phys. Chemie Bd. 5 S. 330) zeigte aber, dass das Cystin bei der Einwirkung von Alkalien den Stickstoff in Form von Ammoniak völlig abgibt und dabei kein Methylamin, wie nach der Formel von Dewar und Gamgee zu erwarten wäre, liefert. Aus eigenen Analysen des Cystin's schloss Hoppe-Seyler, dass die Cystinformel von Dewar und Gamgee unrichtig sei und entschied sich für die ältere Formel $C_3H_7NSO_2$, obwohl seine für Wasserstoff gefundenen Werthe etwas zu niedrig ausgefallen waren.

Bald nachher zeigte Külz auf Grund eigener Analysen und solcher, welche von Laubenheimer und von Tollens (Zeitschrift für Biologie Bd. 20 S. 6) ausgeführt worden waren, dass nur die von Thaulow aufgestellte Cystinformel $C_3H_6NSO_2$ mit den analytischen Werthen in gutem Einklange stehe, dass dieselbe jedoch wegen der unpaaren Zahl der ungeradwerthigen Elemente zu verdoppeln sei.

Auf einem ganz anderen Wege als dem der Analyse fand Baumann, dass dem Cystin die von Külz aufgestellte Formel $C_6H_{12}S_2N_2O_4$ in der That zukommt, indem er zeigte, dass das Cystin das Difulfid eines merkaptanartigen Körpers des Cystëin's ist, und welches die Formel $C_3H_7NSO_2$ besitzt. Baumann (Zeitschrift für phys. Chemie Bd. 8 S. 300) zeigte, dass das Cystin leicht durch Einwirkung von nascirendem Wasserstoff in Cystëin umgewandelt wird, und dass letzteres durch Oxydation an der Luft und durch schwache Oxydationsmittel wie Eisenchlorid in Cystin zurückverwandelt wird, d. h. dass das Cystin das Difulsid des Cystëin's darstellt, wie aus folgenden Formeln ersichtlich ist:

$C_3H_6NO_2—SH$ $C_3H_6NO_2—S—S—O_2NH_6C_3$

Cystëin. Cystin.

Ueber die Constitution des Cystin's und des Cystëin's waren von Baumann und Preusse (Zeitschrift für phys. Chem. Bd. 5 S. 328) schon früher auf indirektem Wege Schlüsse gezogen worden aus der Untersuchung eigenartiger Stoffwechselprodukte, welche sie nach Fütterung von Halogenbenzolen aus dem Harne von Hunden gewonnen hatten. Diese Körper sind die sog. Merkaptursäuren, durch deren Untersuchung die genannten Autoren ermittelten, dass sie zum Cystin nicht nur in einer nahen Beziehung ständen, sondern als Substitutionsprodukte derselben aufzufassen seien.

Die Merkaptursäuren sind aus dem Harne der Hunde nach Verfütterung von Chlor-, Brom- oder Jod-Benzol erhalten worden. Obwohl es bis jetzt nicht gelungen ist, die Synthesen dieser Körper auszuführen, so ist doch ihre Constitution in unzweifelhafter Weise durch Baumann und Preusse (Zeitschr. für phys. Chemie, Bd. 309 ff.) durch Schmitz (Inaug. Dissertation, Freiburg 1886) und durch König (Inaugural Dissertation, Erlangen 1887) festgestellt worden.

Die Bromphenylmerkaptursäure, welche nach Eingabe von Brom-Benzol im Hundeharn auftritt und die Formel $C_{11}H_{12}NSBrO_3$ besitzt, wird durch starke Säuren in Essigsäure und einen Körper $C_9H_{10}BrNSO_2$ gespalten, welcher seinerseits ein Bromphenylsubstitutionsprodukt des Cystëins $C_6H_4BrS—C_3H_6NO_2$ darstellt. Die Constitution dieses Körpers wurde aus seiner Zersetzung durch Alkalien, welche im Sinne folgender Gleichung verläuft, abgeleitet:

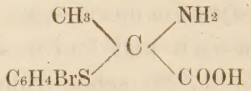
$C_9H_{10}BrNSO_2 + H_2O = C_6H_4BrSH$

p. Bromphenylmerkaptan,

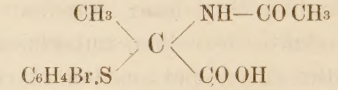
$+ NH_3 + CH_3CO—COOH.$

Brenztraubensäure.

Diese Zersetzung ist nur verständlich, wenn dem Bromphenylcystëin die Formel



zugeschrieben wird, nach welcher es als α-Amidothiophenylpropriónsäure zu bezeichnen ist. Aus dieser Amidosäure kann durch Einwirkung von Essigsäureanhydrit ein Acetylderivat gewonnen werden, welches durchaus identisch ist mit der ursprünglichen Merkaptursäure, und welcher demnach die Formel



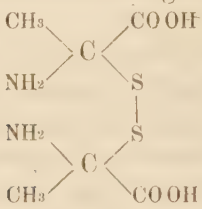
zukommt.

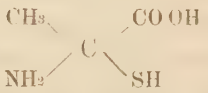
Den wichtigsten Punkt der Beweisführung von Baumann und Preusse bildet der Nachweis der Brenztraubensäure, welchem desshalb eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet worden ist. Da die Brenztraubensäure bei der Einwirkung von Alkalien in der Wärme schnell weiter verändert wird, konnten zunächst nur Umwandlungsprodukte derselben Oxalsäure und Uvitinsäure nachgewiesen werden. Statt der Brenztraubensäure wurde, wenn die Spaltung des Bromphenylcystëins in der Wärme bei Gegenwart von Natriumamalgam bewirkt wurde, das Reduktionsprodukt der Brenztraubensäure, die Gährungsmilchsäure erhalten. (Baumann u. Preusse loc. cic.) Später, nachdem die ungemein empfindliche Phenylhydrazinreaktion der Brenztraubensäure von Emil Fischer entdeckt war, gelang es auch die Phenylhydrazonbrenztraubensäure unmittelbar aus den Spaltungsprodukten der Merkaptursäuren abzuscheiden, wodurch der direkte Nachweis der Brenztraubensäure geführt wurde. (Schmitz, Inaugural. Dissert. Ueber Jodphenylmerkaptursäure. Freiburg 1886.)

Bei der Vergleichung des Verhaltens des Cystins und der aus den Merkaptursäuren gewonnenen Produkten zeigte sich die Analogie nicht nur in der Zusammensetzung, sondern auch bei der Spaltung beider Körper. Da das Cystin beim langen Erhitzen mit Alkalien den Stickstoff völlig in Form von Ammoniak abspaltet, und dass dabei zugleich Schwefelalkali gebildet wird, ist durch quantitative Versuche von Hoppe-Seyler (loc. cit.) gezeigt worden. Baumann (Berichte der D. chem. Gesellschaft, Bd. 15 Seite 1734) fand, dass beim Erhitzen des Cystins mit Barytwasser neben geringen Mengen von Oxalsäure eine Säure gebildet wird, welche wie Uvitinsäure, das Umwandlungsprodukt der Brenztraubensäure, sich verhält. Dagegen konnte ein direkter Nachweis der Brenztraubensäure unter den Spaltungsprodukten des Cystins oder Cystëin's bis jetzt nicht geführt werden, weil das Cystin durch Alkalien langsamer zersetzt wird, als die Merkaptursäuren; unter diesen Umständen war es verständlich, dass die gebildete Brenztraubensäure alsbald weiter verändert wurde und nicht mehr durch die Phenylhydrazinreaktion nachweisbar war.

Neuerdings haben Baumann u. Goldmann (Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. 12 S. 261) gezeigt, dass noch in einem anderen Punkte eine Differenz im Verhalten des Cystins und der Merkaptursäuren besteht, insofern das Cystin beim Erhitzen mit Alkalien seinen Schwefel auch beim längeren Erhitzen nicht vollständig abgibt, während die analoge Spaltung der Merkaptursäuren in kurzer Zeit glatt und quantitativ unter Bildung von Merkaptan erfolgt. Diese Differenz kann man wohl durch den Umstand erklären, dass die SH Gruppe durch die Disulfidbildung, welche bei den Merkaptursäuren ausgeschlossen ist, das von letzteren abweichende Verhalten des Cystins bedingt.

Auf Grund der früher angeführten Thatsachen, hat Baumann dem Cystin die Constitution, dem Cystëin die Zusammensetzung





zugeschrieben. Das Cystin ist also das Disulfid der α-Amidothiomilchsäure.

Für die Zusammengehörigkeit des Cystins und der Merkaptursäuren sprechen ausser der Bildung der Letzteren im Organismus auch weitere von Goldmann und Baumann ausgeführte Versuche über das Verhalten des Cystins selbst im Stoffwechsel von Thieren, durch welche gezeigt wurde, dass nach Eingabe von Cystin nicht nur die Schwefelsäureausscheidung, sondern auch der sogenannte nicht oxydirte Schwefel des Harns in dem Verhältniss, wie diese Stoffe im normalen Harne vorkommen, vermehrt werden.

Für die endgiltige Ermittlung einer Constitutionsformel ist eben in allen Fällen das stärkste Argument auf dem Wege der Synthese zu gewinnen. Und dieser Weg ist für Untersuchungen über Cystin besonders desshalb angezeigt, weil das Cystin selbst als eine seltene und kostbare Substanz nur in kleinen Mengen erhalten werden kann. Durch einen kürzlich hier beobachteten Fall von Cystinurie ist Herr Professor Baumann in den Besitz eines neuen Vorrathes von Cystin gelangt und forderte mich auf dieses Präparat zunächst zur Herstellung von Verbindungen, durch welche eine weiter gehende Vergleichung der Constitution der Merkaptursäuren und des Cystins geführt werden konnte, zu gebrauchen.

Die mir gestellte Aufgabe bestand zunächst darin, einen Weg aufzufinden, um vom Cystin aus, wenn nicht zu den Merkaptursäuren selbst, so doch zu diesen ganz analog zusammengesetzten Körpern zu gelangen. In Folgendem werden zunächst diejenigen Versuche geschildert, welche zur Darstellung des Aethylcystëins führten. In einem zweiten Theile der vorliegenden Arbeit sind Versuche beschrieben, welche zur Synthese des Cystins führen sollten, ihr Ziel aber bisher nicht erreichten. Die dabei gemachten Beobachtungen dürften vielleicht für andere, welche ein ähnliches Ziel verfolgen, nicht ganz ohne Interesse sein.

Ich fühle mich verpflichtet, Herrn Professor Dr. E. Baumann, an dieser Stelle, meinen aufrichtigen und herzlichen Dank für die Güte auszusprechen, mit welcher derselbe mir das zu den Versuchen nöthige kostbare Material zur Verfügung stellte.

Erster Theil.

1. Quecksilberverbindung des Cystëin's.

$C_6 H_{14} N_2 S_2 O_4 Hg_3 Cl_6$.

Wenn das Cystin das Disulfid des Cystëin's darstellt, wie aus früher angeführten Versuchen von Baumann zu schliessen ist, so müsste das Cystëin den Merkaptanrest SH enthalten. Es wurde zunächst versucht, Merkaptide des Cystëin's herzustellen, um von diesen aus zu anderen Substitutionsprodukten des Cystëin's zu gelangen. Man konnte erwarten, dass bei der Einwirkung von Quecksilberoxyd auf das freie Cystëin die Bildung des Quecksilbermerkaptides im Sinne folgender Gleichungserfolge:

$$2C_3H_6NO_2—SH + HgO = H_2O + (C_3H_6NO_2S)_2 Hg.$$

Einige vorläufige Versuche zeigten, dass hierbei nicht obige einfache Reaktion eintritt, sondern dass auch die NH_2-Gruppe sich an der Umsetzung betheiligt.

Es konnte auf diesem Wege ein krystallisirtes Merkaptid nicht gewonnen werden; die Ausbeute an dem Gemenge der Quecksilberverbindungen, war ausserdem dadurch noch beeinträchtigt, dass ein Theil des Cystëin's bald wieder in Cystin zurückverwandelt wurde. Es wurde daher auf einem anderen Wege versucht zur Quecksilberverbindung zu gelangen.

Fügt man zu einer Lösung von salzsaurem Cystëin Quecksilberchlorid, so entsteht sofort ein schwerer krystallinischer Niederschlag in reichlicher Menge. Die von dem Niederschlag abfiltrirte Flüssigkeit enthält weder Cystin noch Cystëin und gibt beim Eindampfen viel Salzsäure ab. Bei der Einwirkung des Quecksilberchlorids konnten daher folgende Reaktionen eingetreten sein:

I. $2C_3H_6NO_2SH + HgCl_2 = 2HCl + (C_3H_6NO_2S)_2Hg.$

II. $C_3H_6NO_2SH + HgCl_2 = HCl + C_3H_6NO_2SHgCl.$

III. Eine dritte Einwirkung des Quecksilberchlorids konnte darin bestehen, dass das Quecksilberchlorid an die NH_2-Gruppe sich anlagerte.

Der gebildete Niederschlag ist in kaltem Wasser und in Weingeist so gut wie unlösslich, auch von siedendem Weingeist wird er nicht aufgenommen. In viel siedendem Wasser lösst er sich schwer auf und scheidet sich beim Erkalten in mikroskopisch kleinen Kryställchen wieder ab. Die Quecksilberverbindung ist chlorhaltig. Die Reaktion war somit nicht ausschliesslich im Sinne der ersten Gleichung erfolgt, und die Analyse ergab, dass keine einheitliche Substanz vorlag.

Bei der Analyse wurden folgende Werthe erhalten:

Chlorbestimmung.

I. 0,1899 grm. Substanz (exsiccatortrocken) lieferten 0,1203 AgCl. entsprechend 15.63 % Cl.

II. 1,0027 grm. Substanz gaben 0,6532 grm. AgCl gleich 16,20 % Cl.

Die erste Chlorbestimmung wurde durch Eintragen der mit Soda gemengten Substanzen in einen Silbertiegel, in dem sich schmelzender Salpeter befand, ausgeführt. Bei einer zweiten Chlorbestimmung wurde die Substanz mit reinem Aetznatron längere Zeit gekocht und das dabei in Lösung gegangene Chlornatrium in gewöhnlicher Weise bestimmt.

Quecksilberbestimmung.

I. 0,2223 grm. Substanz lieferten 0,1475 grm. Hg_2Cl_2 entsprechend 56,68 % Hg.

II. 0,3167 grm. Substanz gaben 0,21265 grm. Hg_2Cl_2 gleich 56,99 % Hg.

Die Bestimmungen des Quecksilbers wurden in folgender Weise bewerkstelligt. Die in concentrirter Salzsäure gelöste Substanz wurde mit rauchender Salpetersäure versetzt, bis die stürmisch eintretende Oxydation beendigt war. Alsdann wurde ohne einzudampfen zu der erkalteten Flüssigkeit phosphorige Säure hinzugefügt und das abgeschiedene Calomel gewogen.

Die nach Carius' Methode ausgeführte Schwefelbestimmung ergab folgende Werthe:

0,2084 grm. Substanz lieferten 0,1020 grm. $BaSO_4$ gleich 6,62 % S.

Aus der Stickstoffbestimmung resultirten die Zahlen: 0,4403 grm. Substanz gaben bei 20° C. und 743 mm. B. 10 crm. Stickstoff entsprechend 2,73 % N.

Die bei der Analyse erhaltenen Werthe zeigen, dass die Reaktion in der Hauptsache nach Reaktions-

gleichung Nro. II verlaufen ist. Zunächst traten zwei Moleküle Quecksilberchlorid mit dem salzsauren Cystëin in Reaktion unter Bildung einer wasserlöslichen Verbindung, welche auf zwei Moleküle salzsaures Cystëin zwei Moleküle Sublimat enthielt. Erst auf Zusatz von einem dritten Molekül Quecksilberchlorid entstand ein bleibender Niederschlag, dem wahrscheinlich folgende Zusammensetzung zukommt:

$$2\,CH_3{-}C(SHg\,Cl)(NH_2HCl)(COOH) + HgCl_2 = C_6H_{14}N_2O_4S_2Hg_3Cl_6$$

Wie die folgende Zusammenstellung zeigt, stimmen die analytischen Daten auf diese Formel nicht scharf. Am stärksten ist die Abweichung zwischen dem gefundenen und dem berechneten Chlorgehalt, welcher beinahe 4 % beträgt.

	Berechnet			Gefunden:	
für	$C_6\,C_{14}\,N_2\,S_2\,O_4\,Cl_6\,Hg_3$:				
C_6	= 72	=	6,82 %	I. —	II. —
H_{14}	= 14	=	1,34 %	—	—
N_2	= 28	=	2,68 %	2,73	—
S_2	= 65	=	6,06 %	6,62	—
O_4	= 64		6,06 %	—	—
Cl_6	= 213	=	20,18 %	15,63	16,20
Hg_3	= 600	=	56,87 %	56,68	56,99
	1055		100,01.		

Dass hauptsächlich der Chlorgehalt abweichend vom berechneten Werthe gefunden worden ist, findet seine Erklärung ohne Zweifel darin, dass die locker gebundene Salzsäure schon durch Wasser abgespalten wird. Krystallisirt man die Quecksilberverbindung aus Wasser um, so ist das Filtrat reichlich chlorhaltig, durch Schwefelwasserstoff wird aus dem Filtrat ferner Quecksilbersulfid abgeschieden. Auch mit kaltem Wasser

findet schon eine Abspaltung von Chlorwasserstoffsäure statt. Das umkrystallisirte Produkt enthält zum Beispiele nur noch den dritten Theil vom früher angegebenen Chlorgehalte, während der Quecksilbergehalt unverändert bleibt, wie aus folgender Analyse ersichtlich ist:

0.2457 grm. Substanz lieferten 0,0627 grm. Ag Cl entsprechend 6,22 % Cl.

0.2457 grm. Substanz gaben 0,1615 Hg S gleich 56,61 % Hg.

Das Resultat dieser Analyse ist verständlich, denn beim Erhitzen mit Wasser wird nicht nur Salzsäure, sondern auch Quecksilberchlorid abgespalten. Die ursprüngliche Quecksilberverbindung gibt schon beim Trocknen unter 100° Salzsäure reichlich ab; beim Erhitzen über 100° färbt sie sich allmälig dunkel und schliesslich wird Schwefelquecksilber abgespalten. Im Vakuum findet eine beständige, wenn auch geringe Abnahme statt, wie aus folgenden Wägungen ersichtlich ist:

1,3661 grm. der lufttrockenen Substanz verloren nach 15stündigem Verweilen über Schwefelsäure 0,0716 grm. Nach weiteren 15 Stunden ergab sich eine Differenz von 0,0182 grm.; nach drei Stunden betrug der Gewichtsverlust 0,0075 grm., nach einer vierten und fünften Wägung 0,0036 und 0,0012 grm. Der Gesammtverlust in 39 Stunden betrug 0,1021 grm., also zwischen sieben und acht Procent der angewandten Substanz.

Dass der Quecksilberverbindung die oben angeführte Formel $C_6H_{14}N_2S_2O_4Hg_3Cl_6$ zukommt, wurde noch auf einem andern Wege ermittelt. Bei einem Versuche wurde ganz reines Cystin in Cystëin verwandelt und die Lösung desselben mit einer Quecksilberchloridlösung von bekannter Stärke versetzt, bis auf weiteren Zusatz von Quecksilberchlorid kein Niederschlag mehr gebildet

wurde. Es zeigte sich hierbei, dass auf ein Molekül Cystin oder zwei Moleküle Cystëin fast genau drei Moleküle Quecksilberchlorid verbraucht wurden, wie aus folgendem Versuche hervorgeht.

2,4 Gramm Cystin wurden durch Reduktion in Cystëin übergeführt. Das staubtrockene salzsaure Salz des Cystëin's wurden in Wasser gelöst und dieser Lösung allmählig eine Sublimatlösung von acht Gramm Sublimat, gleich drei Molekülen in 180 Gramm Wasser hinzugegeben. Der entstandene Niederschlag wurde lufttrocken gewogen; seine Menge betrug 9,6 Gramm, die Theorie würde 9,8 Gramm erfordert haben. Beim Zusammenbringen von Quecksilberchlorid und salzsaurem Cystëin beobachtet man, dass der erst entstandene Niederschlag in einem Ueberschuss von salzsaurem Cystëin sich wieder auflöst. Erst wenn nahezu 120 ccm. der Quecksilberchloridlösung verbraucht sind, wird ein bleibender Niederschlag erzeugt, der sich auf weiteren Zusatz von 60 ccm. der Sublimatlösung vermehrt. In dem Filtrate ist Salzsäure reichlich, Quecksilber nur in Spuren nachweisbar. Der so erhaltene Niederschlag stellt somit das zusammengesetzte Merkaptid des Cystëins dar. Es lag nahe zu versuchen, ob nicht durch Einwirkung von Alkalien Beseitigung vom überschüssigen Quecksilberchlorid erzielt und dadurch das einfache Merkaptid erhalten werden könnte. Zu diesem Zwecke wurde mit Natriumcarbonat digerirt; dabei wurde reichlich Chlor abgespalten; durch Bildung von Quecksilberoxyd färbte sich der Niederschlag bei gewöhnlicher Temperatur gelb; es gelang jedoch nicht, eine Trennung des muthmasslichen Merkaptides von dem beigemengten Quecksilberchlorid oder Oxyd zu bewirken. Für die Darstellung der Quecksilberverbindung des Cystëin's ist es keineswegs erforderlich, das reine Cystin zu verwenden. Man erhält diese Substanz vielmehr eben

so gut, wenn man Cystinsteine direkt verarbeitet, weil die Quecksilberverbindung aus ziemlich stark saurer Lösung so gut wie vollständig abgeschieden wird. Die Substanzen, welche neben dem Cystin in den Cystinsteinen enthalten sind, wie phosphorsaure Magnesia, Kalk, Ammoniak und oxalsaure Verbindungen bleiben in Lösung. Die Abscheidung der Quecksilberverbindung des Cystëins kann daher mit Vortheil dazu benützt werden, um den Cystingehalt in Cystinsteinen direkt zu bestimmen. Bei der Bestimmung ist ein Ueberschuss von Quecksilberchlorid thunlichst zu vermeiden, da derselbe ein längeres Auswaschen der Quecksilberverbindung bedingen würde, wodurch auch Salzsäure und Quecksilberchlorid abgespalten würden. Man erreicht dieses leicht, wenn man die Menge Quecksilberchloridlösung von bekannter Stärke sich merkt, welche gerade nöthig war, um einen bleibenden Niederschlag zu bilden, man titrirt also sozusagen, und fügt dann zur völligen Abscheidung die Hälfte der schon verbrauchten Menge Sublimatlösung noch hinzu. Der Niederschlag wird sehr rasch abgesaugt und lufttrocken gewogen.

2. Aethylcystëin.

$C_3H_6NO_2(SC_2H_5)$.

Da es nicht gelungen war, das Quecksilbermerkaptid frei und in reinem Zustande zu isoliren, so wurden Versuche gemacht, die obenbeschriebene Quecksilberverbindung zur Darstellung von Substitutionsprodukten des Cystëins zu benützen. Nach mehreren vergeblichen Versuchen gelang es eine Methode aufzufinden, den Rest des Quecksilberchlorids, welcher durch Schwefelbindung im Cystein enthalten ist, durch eine Aethylgruppe zu ersetzen und auf diesem Wege das Aethylcystein darzustellen.

5 Gramm 90% Cystin wurden in salzsaures Cystëin übergeführt und daraus vermittelst Quecksilberchlorid 18 Gramm der Quecksilberverbindung erhalten; die angewandte Cystinmenge betrug nach der erhaltenen Ausbeute an der Quecksilberverbindung zu schliessen $^{18}/_{4}$ grm = 4,5 grm Cystin. Die 18 Gramm Merkaptid wurden mit 100 ccm. Aethylalkohol übergossen und 60 Gramm Aethyljodid hinzugegeben. Wurde das Gemisch am aufsteigenden Kühler auf dem Wasserbade unter häufigen Umschütteln erwärmt, so zwar, dass die Temperatur auf 60—70° blieb, so bemerkte man nach ungefähr einer Viertelstunde, dass die Quecksilberverbindung sich auflöste, und dass nach drei Viertelstunden die Einwirkung beendet und Alles in Lösung gegangen war. Die weingelb gefärbte Lösung wurde in Wasser gegossen, wobei das Quecksilberjodid in gelben Krystallen sich abschied, die beim Reiben mit einem Glasstabe roth wurden. Die abfiltrirte Lösung wurde zur Entfernung des Aethyljodids auf dem Wasserbade kurze Zeit erwärmt und zur Entfernung des Quecksilbers mit Schwefelwasserstoff behandelt. Die vom Schwefelquecksilber abfiltrirte Lösung wurde bei 70° auf ein kleines Volumen verdunstet, mit Ammoniumcarbonat genau neutralisirt und mit der 25fachen Menge absolutem Alkohol versetzt. Dabei entstand eine reichliche krystallinische Fällung einer farblosen Substanz, welche durch Umkrystallisiren aus 50% Weingeist gereinigt wurde.

Aus der weingeistigen Lösung krystallisiren perlmutterglänzende Blättchen. Dieselben fühlen sich fettig an und werden nur schwer von Wasser benetzt. Die Lösung zeigt keinen besonderen Geschmack und reagirt neutral. Die Substanz schmilzt bei 226—228° und färbt sich braun. Die ausgeführte Analyse ergab folgende Werthe:

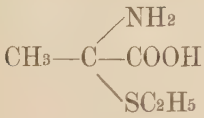
I. 0,1426 grm Sustanz gaben 0,2102 grm CO_2 gleich 40,18% C. und 0,100 grm H_2O enstprechend 7,77% H.

II. 0,0993 grm Substanz lieferten 0,1590 grm $BaSO_4$ gleich 21,96% S.

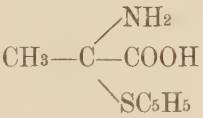
III. 0,0816 grm Substanz ergaben bei 17° C. und 737 mm B. 6,9 ccm feuchten Stickstoff entsprechend 9,41% N.

	Berechnet für $C_5H_{11}NSO_2$:		Gefunden:
C_5	= 60	= 40,26%	40,18%
H_{11}	= 11	= 7,31%	7,77%
N	= 14	= 9,34%	9,51%
S	= 32	= 21,54%	21,96%
O_2	= 32	= 21,54%	—
	149	99,99%.	

Aus der Analyse ist ersichtlich, dass ein Aethylsubstitutionsprodukt des Cystëin's erhalten worden ist. Der Körper entspricht in seiner Zusammensetzung vollständig den von Baumann und Preusse (loc. citato) beschriebenen Phenylcystëin, wie durch folgende Formeln zum Ausdruck kommt:



Aethylcystëin



Phenylcystëin.

Beide Körper unterscheiden sich dadurch, dass das letztere in Wasser schwer löslich ist. Das Aethylcystëin verbindet sich mit Salzsäure, in welcher es noch reichlicher löslich ist, als in Wasser. Beim Verdunsten der Salzsäure hinterbleibt eine strahlig krystallinische Masse, welche das salzsaure Salz des Aethylcystëin's darstellt. In Natronlauge ist es unter schwacher

Rothfärbung, welche beim Erhitzen wieder verschwindet, lösslich. Das salzsaure Salz gibt mit Platinchlorid ein Doppelsalz, welches in Wasser leicht löslich ist. Aus der wässrigen Lösung wird auf Zusatz von Alkohol ein undeutlich krystallinisches, gelb gefärbtes Doppelsalz ausgeschieden. Das in Wasser gelöste freie Aethylcystëin reagirt mit Quecksilberchlorid nur allmälig und erzeugt mit demselben eine weisse krystallinische Fällung, die in heissem Wasser löslich ist, und beim Erkalten in mikroskopischen Krystallen sich wieder abscheidet.

Die Cystine sind optisch aktiv. Das spezifische Drehungsvermögen des Cystin's in ammoniakalischer Lösung ist nach Külz — 142,02° (Berichte der D. chem. Gesellschaft Bd. 15 S. 1401), in saurer Lösung nach Mauthner — 205,8° (Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. VII S. 225). Baumann (Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. VIII S. 303) fand das spezifische Drehungsvermögen des Cystin's in stark saurer Lösung — 214°. Das Drehungsvermögen des Cystëin's ist viel geringer als das des Cystin's. Nach einem Versuche Baumann's (loc. citato) berechnet sich das spezifische Drehungsvermögen des Cystëins in salzsaurer Lösung auf — 12° 36′. Ebenso gering ist das Drehungsvermögen der Merkaptursäuren und der aus denselben gewonnenen optisch aktiven Produkte. Nach Schmitz (Inauguraldissertation Freiburg 1886 S. 13) beträgt bei der Jodphenylmerkaptursäure der Werth für $[\alpha]_D$ — 10° 40′.

Stärker drehend wie das Cystëin in saurer Lösung und die Merkaptursäuren zeigt sich das freie Aethylcystëin. Die mit der 5%igen wässrigen Lösung im Laurent'schen Halbschatten-Apparat ausgeführten Drehungsbestimmungen gaben folgende Ablenkungen.

1. Ablesung — 2^0 50′
2. „ — 2^0 50′
3. „ — 2^0 52′
4. „ — 2^0 48′
5. „ — 2^0 52
6. „ — 2^0 47

Mithin im Mittel — 2^0 49′. Daraus ergibt sich für $[\alpha]_D$ — 28^0 18′. Demnach ist das Drehungsvermögen des freien Aethylcystëins ungefähr 2 – 2½ Mal stärker, als das des Cystëins. Indessen ist auch hier der Einfluss des Lösungsmittels, wie beim Cystin selbst ein bedeutender. Beobachtungen mit einer 10%-Lösung des salzsauren Aethylcystëins, bei Ausschluss von überschüssiger Salzsäure ergaben viel niedrigere Werthe.

Eine 10%ige Lösung des salzsauren Salzes des Aethylcystëin's gibt folgende Ablenkungen:

1. Ablesung — 1^0 12′
2. „ — 1^0 03′
3. „ — 1^0 09′
4. „ — 1^0 12′
5. „ — 1^0 15′
6. „ — 1^0 20′

Mithin im Mittel 1^0 11′ in der 1 dem Röhre. Daraus ergibt sich für $[\alpha]_D$ der Werth 11^0 50′, ein Werth, der dem des salzsauren Cystëins schon sehr nahe kommt, letzteres zeigt für $[\alpha]_D$ den Werth — 12^0. 36′.

3. Spaltung des Aethylcystëins durch Alkalien.

Wenn das Aethylcystëin die durch seine Zusammensetzung und durch die Art seiner Bildung angezeigte dem Phenylcystëin analoge Constitution besitzt, so musste es wie dieses bei den Einwirkungen von Alkalien glatt zerlegt werden in Aethylmerkaptan, Ammoniak und Brenztraubensäure. Ein qualitativer Versuch ergab

zunächst, dass beim Erhitzen der Substanz mit Natronlauge und Bleiacetat kein Schwefelblei mehr abgeschieden wurde, obwohl vollständige Zersetzung unter Ammoniakentwicklung eintrat. Die Flüssigkeit färbte sich etwas braun. Beim Erwärmen mit Aetznatron allein tritt neben Ammoniak bald ein sulfidartiger Geruch auf. Bringt man das Aethylcystëin mit Natronlauge und etwas Fehling'scher Lösung zusammen, so findet beim Erwärmen auf 80° nach einiger Zeit die Abscheidung eines käsig flockigen, schwach gelblich gefärbten Niederschlages statt, welcher unschwer als die Kupferverbindung des Aethylmerkaptans zu erkennen war. Bringt man den abfiltrirten Niederschlag mit Salzsäure zusammen und erwärmt, so tritt ein intensiver Geruch nach Aethylmerkaptan auf, durch welches ein Bleipapier, das man darüber hält, citronengelb gefärbt wird. Der auf diese Weise durch Zersetzen mit Natronlauge und Fehling'scher Lösung aus dem Aethycystëin gewonnene Kupferniederschlag wurde analysirt und eine Kupferbestimmung als Kupfersulfür ergab folgende Resultate:

0,0725grm Substanz ergaben 0,0308grm Cu_2S entsprechend 33,87% Cu.

Berechnet für $Cu(SC_2H_5)_2$	Gefunden:
Cu = 34.05%.	33,87%.

Es besteht also hinsichtlich der Abspaltung des Merkaptans und Ammoniaks zwischen Aethyl- und Phenylcystëin kein Unterschied. Dagegen gelang es nicht, das dritte Spaltungsprodukt des Aethylcystëins die Brenztraubensäure als Phenylhydrazinbrenztraubensäure nachzuweisen.

Die Ursache dieses unerwarteten Verhaltens des Aethylcystëins wurde erkannt als Bromphenylcystëin, welches von den früheren Arbeiten her sich noch in der Sammlung des Laboratoriums befand, und Aethyl-

cystëin von jedem 0,1 grm den ganz gleichen Bedingungen bei Wasserbadtemperatur ausgesetzt wurden. Dabei zeigte sich, dass die Abscheidungen des Kupfermerkaptides in beiden Fällen ziemlich gleichzeitig begonnen, wenn man beide Substanzen bei einer Temperatur von 50—90° der Einwirkung von Aetznatron und Fehling'scher Lösung aussetzte. Allein bei der Zersetzung des Phenylcystëins ist diese Spaltung in acht Minuten beendet. Filtrirt man nach dieser Zeit das Kupfermerkaptid ab und erhitzt das Filtrat weiter mit Fehling'scher Lösung zum Sieden, so findet keine weitere Bildung von Kupfermerkaptid mehr statt. Ganz anders bei dem Aethylcystëin. Filtrirt man hier nach acht Minuten das gebildete Merkaptid ab und erhitzt das Filtrat von neuem mit Fehling'scher Lösung, so entsteht wieder ein Niederschlag von Kupfermerkaptid, der bei fortgesetztem Erhitzen noch beträchtlicher ist, als die zuerst erhaltenen Mengen. Erst nach dreiviertelstündigem Erhitzen von 0,1 grm Aethylcystëin mit Fehling'scher Lösung und Natronlauge war die Spaltung beendigt und wurde beim weiteren Kochen kein Merkaptid mehr abgeschieden.

Wenn man das Bromphenylcystëin mit 10 %iger Natronlauge einige Minuten bis sum Sieden erhitzt, mit Essigsäure ansäuert, vom abgeschiedenen Bromphenylmerkaptan abfiltrirt und die Flüssigkeit mit essigsaurem Phenylhydrazin versetzt, so krystallisiert in kurzer Zeit die Phenylhydrazinbrenztraubensäure in feinen langen Nadeln, welche die Flüssigkeit bald ganz erfüllen, aus. Diese Reaktion gelingt bei dem Aethylcystëin nicht. Die Ursache des Ausbleibens derselben konnte in der langsamen Zersetzung des Aethylcystëin's gesucht werden, indem die allmälig abgespaltene Brenztraubensäure durch das Alkali in bekannter Weise weiter umgewandelt wird. Um diese Annahme auf

ihre Richtigkeit zu prüfen, wurden einige Tropfen Brenztraubensäure mit 10 %iger Natronlauge auf dem Wasserbade erwärmt. Dabei zeigte sich, dass nach fünf Minuten langem Erhitzen durch die Phenylhydrazinreaktion in der angesäuerten Flüssigkeit die Brenztraubensäure noch deutlich und reichlich nachgewiesen werden konnte. Wurde aber zwanzig Minuten lang erhitzt, so gab die mit Essigsäure angesäuerte Lösung kein Brenztraubensäurehydrazon mehr. Es genügt somit die Brenztraubensäure nur halb so lange mit Natronlauge zu erhitzen, als zur Zersetzung des Aethylcystëin's erforderlich ist, damit die der Flüssigkeit zugesetzte Brenztraubensäure völlig verschwindet. Durch dieses Verhalten ist also eine Erklärung dafür gegeben, wesshalb bei der Zersetzung des Aethylcystëins die Brenztraubensäure durch die ungemein empfindliche Phenylhydrazinprobe nicht nachgewiesen werden konnte.

Bei der Wichtigkeit, welche dem Nachweise der Brenztraubensäure bei der Zersetzung des Aethylcystëins zukommt, wurde auf verschiedenen anderen Wegen die Spaltung des Aethylcystëin's vorgenommen, in der Erwartung, dadurch Phenylhydrazinbrenztraubensäure zu bekommen. Es zeigte sich, dass schon das Erhitzen mit Natriumcarbonat in Lösung genügt, um aus dem Aethylcystëin Merkaptan abzuspalten; allein die Zersetzung geht in diesem Falle so langsam vor sich, dass die etwa dabei gebildete Brenztraubensäure durch die längere Dauer der Einwirkung der Sodalösung wiederum zersetzt wird. Controlversuche mit Brenztraubensäure, welche mit derselben Lösung eine halbe Stunde erhitzt wurde, zeigten, dass nach dieser Zeit die Brenztraubensäure aus der Lösung verschwunden war. Erhitzen des Aethylcystëin's mit freiem Phenylhydrazin führte zu keinem besseren Resultate, ebensowenig als durch Erhitzen von Aethylcystëin mit essig-

saurem Phenylhydrazin auf 130° Phenylhydrazinbrenztraubensäure abgeschieden werden konnte.

Die Brenztraubensäure selbst kann man wohl mit Phenylhydrazin oder essigsaurem Phenylhydrazin längere Zeit auf 110—130° erhitzen, ohne dass das gebildete Hydrazon wesentlich weiter verändert wird; es muss also hier keine Zersetzung des Aethylcystëin's erfolgt sein.

In dem Aethylcystëin ist nach dem früher Ausgeführten ohne allen Zweifel eine NH_2-Gruppe enthalten. Es war dadurch die Möglichkeit gegeben, aus dem Aethylcystëin durch Einwirkung von æquivalenten Mengen salpetriger Säure die sehr unbeständige Aethylmerkaptanbrenztraubensäure zu erhalten, eine Reaktion, die im Sinne folgender Gleichung verlaufen würde:

$$CH_3-\overset{\overset{SC_2H_5}{/}}{\underset{\underset{NH_2}{\backslash}}{C}}-COOH + HNO_2 =$$

$$CH_3-\overset{\overset{SC_2H_5}{/}}{\underset{\underset{OH}{\backslash}}{C}}-COOH + 2N + H_2O.$$

Letztere Säure ist sehr unbeständig und wird schon durch Wasser in Aethylmerkaptan und Brenztraubensäure zersetzt.

$$CH_3-\overset{\overset{SC_2H_5}{/}}{\underset{\underset{COOH}{\backslash}}{C}}-OH + H^2O =$$

$$CH_3-CO-COOH + HSC_2H_5 + H_2O.$$

Zu diesem Versuche wurden 1,5 grm. Aethylcystëin in Wasser gelöst, mit 0,7 grm. Natriumnitrit zusammengebracht und mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Schon in der Kälte trat Gasentwicklung ein, die aber verhältnissmässig geringfügig blieb. Es

schien erforderlich, die Reaktion durch gelindes Erwärmen auf dem Wasserbade zu unterstützen: hierbei wurde die Gasentwicklung etwas reichlicher, blieb aber immer noch träge. Es schien indessen so, als ob diese Reaktion nicht in dem beabsichtigten Sinne verlief. Aus der langsamen Gasentwicklung konnte man schliessen, dass die Einwirkung der salpetrigen Säure nicht glatt verlief. In dem Reaktionsprodukte wurde auf Zusatz von essigsaurem Phenylhydrazin keine Spur von Brenztraubensäurehydrazon gebildet. Auch hier ist der Umstand störend und kann als Ursache des Misslingens der Reaktion angesehen werden, dass die Brenztraubensäure selbst schon in Berührung mit salpetriger Säure bei gewöhnlicher Temperatur eine weiter gehende Zersetzung erleidet. Ein Controlversuch zeigte, dass einige Tropfen Brenztraubensäure, welche in wenig Wasser gelöst waren, auf Zusatz von salpetrigsaurem Natron schon nach fünf Minuten in der Flüssigkeit durch die Phenylhydrazinprobe nicht mehr nachweisbar waren. In diesem Falle wurde die noch in der Flüssigkeit vorhandene salpetrige Säure durch einige Krystalle von Harnstoff beseitigt, bevor das Phenylhydrazin hinzugegeben wurde. Dieser Versuch zeigt auch dadurch, warum und wesshalb es im Gegensatz zu den Angaben von Dewar und Gamgee (loc. citato) es nicht möglich ist, aus dem Cystin durch Einwirkung von salpetriger Säure Brenztraubensäure in Substanz zu erhalten.

Bei der Zersetzung des Aethylcystëins durch Alkalien wurde noch eine Beobachtung gemacht, welche ich nicht unerwähnt lassen darf. Baumann und Preusse haben gezeigt, dass bei der Zersetzung der Merkaptursäuren und des Phenylcystëin's die Abspaltung von Ammoniak und Merkaptan immer gleichzeitig erfolgt. In gleicher Weise hat Baumann beim Cystin beobachtet, dass die Abspaltung des Schwefels und

Ammoniaks bei der Einwirkung von Alkalin auch gleichzeitig eintritt. Erhitzt man das Aethylcystëin mit Natronlauge zum Sieden, so kann man durch Quecksilberoxydulpapier das Auftreten des Ammoniaks unmittelbar nach der reichlichen Abscheidung des Kupfermerkaptides wahrnehmen. Erhitzt man aber das Aethylcystëin gerade auf diejenige Temperatur, bei welcher die Spaltung überhaupt eintritt, so ist die Entwicklung des Ammoniaks erst dann deutlich zu beobachten, wenn die Abscheidung des Kupfermerkaptides nahezu beendet ist.

Erwärmt man 0,1 grm. Aethylcystëin mit Natronlauge und Fehling'scher Lösung auf 70—75 °, so tritt während zweier Stunden die Abscheidung des Merkaptankupfers auf, ohne dass mehr als Spuren von Ammoniak nachweisbar sind. Nach zwei Stunden stellen sich die Abscheidungen des Merkaptides ein; an ihre Stelle tritt nun eine Ausscheidung von Ammoniak ebenfalls allmälig ein. Dieselbe kann während einer Stunde mit Quecksilberoxydulpapier nachgewiesen werden, eine Reaktion, die im Zeitraum der ersten zwei Stunden nicht zu erhalten ist. Am folgenden Tage kann durch Aufkochen noch mehr Ammoniak erhalten werden.

0,1 grm. Aethylcystëin würden 0,0114 grm. Ammoniak liefern; 0,1 grm. der Chlorphenylmerkaptursäure dagegen bloss 0,00621 grm. Bei der Chlorphenylmerkaptursäure konnte die geringere Ammoniakmenge bei gleicher Temperatur unter denselben Bedingungen und gleichen Flüssigkeitsvolumen schon nach dreiviertel Stunden mit Quecksilberoxydulpapier nachgewiesen werden. Es scheint demnach, dass auch die Ammoniakentwicklung beim Aethylcystëin träger und langsamer verläuft, als beim Phenylcystëin, respektive der Merkaptursäure.

Aus dem Vorstehenden ist ersichtlich, dass das

Aethyl- und Phenylcystëin unter dem Einflusse von Alkalien unter Ammoniak- und Merkaptan-Bildung zerlegt werden und dass die Spaltung wesentlich schneller verläuft bei dem Phenylcystëin als bei dem Aethylcystëin. Der Grund dieses ungleichen Verhaltens kann durch die festere Bindung des Restes der Thioæthylgruppe gegeben sein. Ob eine solche wirklich statt hat, konnte durch den Versuch nicht in anderer Weise als es geschehen ist, nachgewiesen werden. So beachtenswerth die geringen Differenzen in der Zersetzung der beiden Cystëine auch sind, so können dieselben doch nicht, namentlich im Hinblick auf die früher ausgeführten Controllversuche mit der Brenztraubensäure für eine verschiedene Constitution der beiden Cystëine geltend gemacht werden. Man darf vielmehr in der Thatsache, dass das Aethylcystëin auf dem früher geschilderten Wege aus dem Cystin dargestellt werden kann, und dass dieses Aethylcystëin, was die Abspaltung von Ammoniak und Merkaptan anbelangt, sich so wie das Phenylcystëin verhält, eine Bestätigung der von Baumann (loc. citato) begründeten Constitution des Cystins erblikeń. Das von Baumann aus dem Cystin, wenn auch in geringer Menge erhaltene Umwandlungsprodukt der Brenztraubensäure, die Uvitinsäure, ist bei den von mir angestellten Versuchen der Spaltung des Aethylcystëins nicht aufgesucht worden, weil dazu die zur Spaltung des Aethylcystëins verwendeten Mengen nicht gross genug waren. Wollte man für das Aethylcystëin, beziehungsweise das Cystin eine andere als die oben aufgestellte Formel annehmen, so bliebe nur die Möglichkeit, dass das Schwefelatom und die Amidogruppe an zwei verschiedenen Kohlenstoffatomen sitzen. Es würden dann für das Aethylcystëin die beiden folgenden Formeln in Betracht kommen:

$CH_2—NH_2—CH(SC_2H_5)—COOH$
α-Thioaethyl-β-amidopropionsäure
und
$CH_2(SC_2H_5)—CH.NH_2—COOH$
α-Amido-β-thioaethylpropionsäure.

Keine dieser beiden Formeln würde die Thatsache erklären können, dass Ammoniak und Merkaptan erst unter der Einwirkung von siedendem Alkali gleichzeitig abgespalten werden. Keine der beiden Formeln würde überhaupt die relativ leichte und vollständige Abspaltung des Merkaptanrestes erklären können, denn solche Körper, in welchen ein oder zwei Merkaptanreste an einem Kohlenstoffatom gebunden sind, an welches nur Kohlenstoff- und Wasserstoff-Atome ausserdem geknüpft sind, spalten beim Erhitzen mit Alkalien kein Merkaptan ab. Während zum Beispiel die Thioglycolsäure beim Erhitzen mit Bleioxyd und Natronlauge alsbald Schwefelblei gibt, spaltet die Thiophenylglycolsäure selbst beim langen Kochen mit Natronlauge kein Merkaptan ab. Ich habe mich durch besondere Versuche von dem Verhalten der Thioglycolsäure und der Thiophenylglycolsäure überzeugt. Auch die Dithioaethylpropionsäure $CH_3—C(SC_2H_5)_2COOH$ spaltet beim Erhitzen mit Alkalien keine Spur von Aethylmerkaptan ab. Ebensowenig wäre die Abspaltung von Ammoniak beim Kochen mit Sodalösung verständlich, wenn im Cystin oder Aethylcystëin die Gruppe $—CH_2NH_2$ oder die Gruppe $=CH\,NH_2$ enthalten wäre. Denn weder das α-Alanin noch das β-Alanin geben beim Erhitzen mit wässrigem Aetznatron Ammoniak ab.

4. Ueber Benzolcystin

$C_6H_{10}N_2S_2O_4(C_7H_5O)_2$.

Von Baumann und Udranzky (Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. XV. S. 79) sind vor kurzem

Versuche angestellt worden, einen ursächlichen Zusammenhang des gleichzeitigen Auftretens von Cystin und von Diaminen bei der Cystinurie aufzufinden. Bei diesen Versuchen wurde das Cystin in Form von Benzoylcystin aus dem Harne gewonnen. Die nach und nach gesammelte Menge der Benzoylverbindung des Cystins wurde mir von Herrn Professor Baumann behufs weiterer Verarbeitung übergeben. Das Benzoylcystin ist schon von Baumann und Goldmann (Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. XII S. 254) erwähnt worden. Indessen ist dieser Körper noch nicht eingehender geschildert, auch ist noch keine Vorschrift für die Darstellung dieser Substanz veröffentlicht worden. Es mag daher hier wohl am Platze sein, dieses nachzuholen und auch einige wenige Salze desselben, soweit das kostbare Material deren Darstellung gestattet, zu beschreiben.

Zwei Gramm reines Cystin wurden in wenig 10-procentiger Natronlauge gelöst und die Flüssigkeit mit Wasser auf 400 ccm verdünnt. Man fügte weitere 50 ccm Natronlauge und 6 ccm Benzoylchlorid hinzu und schüttelte, bis der Geruch nach Benzoylchlorid völlig verschwunden war. Die Flüssigkeit wurde sodann auf drei Liter verdünnt und mit Salzsäure angesäuert. Die bei der ebengenannten Reaktion als Nebenprodukt auftretende Benzoësäure blieb bei dem Flüssigkeitsvolumen von drei Litern zum grössten Theil in Lösung, das wasserunlösliche Benzoylcystin schied sich dabei in überraschender Weise in Form einer dicken Gallerte aus, so zwar, dass der Kolben beim Umwenden keine Flüssigkeit auffliessen liess. Die Gallerte wurde durch Schütteln und Zertrennen mit einem Glasstabe in der Flüssigkeit verteilt und durch Absaugen gesammelt. Das an der Luft getrockuete unreine Präparat wurde zur weiteren Reinigung in wenig zehn-

procentiger Natronlauge aufgelöst, die Lösung mit Wasser auf drei Liter verdünnt und mit Salzsäure angesäuert. Die jetzt benzoësäurefrei, jedoch wieder gallertartig sich abscheidende Substanz wurde schliesslich aus mässig verdünntem Alkohol umkrystallisirt, wobei sich blumenkohlartige Massen ausscheiden, die aus feinen biegsamen Nadeln bestehen, welche geringen Seidenglanz besitzen. Der Schmelzpunkt dieser Substanz liegt bei 180—181 °, beim weiteren Erhitzen tritt Zersetzung ein. Von Goldmann und Baumann (Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. 12 S. 255) ist derselbe zu 156—158 ° angegeben. Es scheint, dass hier kein vollständig reines Benzoylcystin vorgelegen hat.

Die Benzoylirung verläuft bei der angewandten Menge von 6 ccm Benzoylchlorid nicht quantitativ, man gewinnt etwa nur die Hälfte des Cystin's als Benzoylcystin; die andere Hälfte des Cystin's bleibt in der Mutterlauge und kann daraus durch eine zweite Benzoylirung gewonnen werden. Man dampft die schwach saure Flüssigkeit vorsichtig und bei gelinder Wärme auf ein kleines Volumen ein und schüttelt noch einmal auf die gleiche Weise mit Benzoylchlorid und Natronlauge. Die Ausbeute entspricht in dem Falle des zweimaligen Benzoylirens nahezu der Theorie: 2 grm. Cystin würden 3,8 grm. liefern, beim Versuche ergaben sich 3,5 grm. Dem Benzoylcystëin kommt die Formel $C_6H_{10}N_2S_2O_5$ $(C_7H_5O)_2$ zu, wie aus der ausgeführten Analyse hervorgeht.

I. 0,1135 grm. Substanz gaben 0,2225 grm. CO_2 gleich 53,45 % C und 0,051 grm. H_2O entsprechend 4,91 % H.

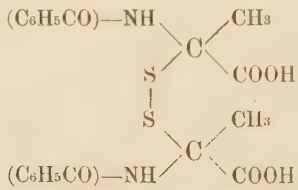
II. 0,2161 grm. Substanz lieferten bei 29 ° C. und 737 mm B. 13,6 ccm feuchten Stickstoff gleich 6,68 % N.

III. 0,1012 grm. Substanz ergaben 0,1047 grm. $BaSO_4$ gleich 14,18 % S.

Zusammenstellung mit den der Formel entsprechenden Zahlen:

	Berechnet		Gefunden:
für $C_6H_{10}N_2S_2O_4$ $(C_7H_5O)_2$:			
C_{20}	= 240	= 53,57 %	53,45 %
H_{20}	= 20	= 4,46 %	4,91 %
S_2	= 64	= 14,28 %	14,18 %
N_2	= 28	= 6,25 %	6,68 %
O_9	= 96	= 21,43 %	—
	448	99,99	

Gemäss seiner Bildung aus Cystin (vergl. E. Goldmann und Baumann, Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. 12 S. 255) kommt dem Benzoylcystin folgende Formel zu:



Es stellt also die Dibenzoylverbindung des Cystins dar. Dieselbe ist in Wasser so gut wie unlöslich, ebenso wenig wird sie von verdünnten oder concentrirten Säuren gelöst, da sie keine Salze mehr mit denselben bilden kann. In Alkohol und Aether ist das Benzoylcystin jedoch löslich und kann durch letzteren aus Flüssigkeiten ausgeschüttelt werden. In verdünnter Natronlauge löst es sich auf und erzeugt mit viel Natronlauge ein krystallinisches Natronsalz, aus welchem durch Salzsäure wieder die charakteristische Gallerte von Benzoylcystin gefällt wird. Mit Natronlauge gekocht verhält es sich wie das Cystin, bildet jedoch ausser Ammoniak und Schwefelalkali noch Ben-

zoësäure. Aus Carbonaten treibt es Kohlensäure aus. In Aetzbaryt löst es sich leicht auf, die Lösung liefert beim Eindampfen das

Bariumsalz

$C_{20}H_{18}N_2S_2O_6Ba + 5H_2O$

das in feinen biegsamen, alkohol- und wasserlöslichen Krystallen sich abscheidet.

Barytbestimmung.

0.1168 grm Substanz des wasserfreien Salzes lieferten 0,0467 grm $BaSO_4$ = 23,50%; die Theorie verlangt 23,49% Ba.

Krystallwasserbetimmung.

0.19235 grm Substanz gaben bei 140°C. 0,0252 H_2O ab.

= 13,05%.

Die Theorie verlangt 13,37% H_2O.

Das Silbersalz

$C_{20}H_{18}N_2S_2O_6Ag_2$

entsteht beim Fällen von neutralem Bariumsalz mit neutralem, salpetersaurem Silber als flockiger, lichtempfindlicher Niederschlag. Derselbe ist krystallwasserfrei und löst sich kaum in Wasser und Alkohol: von warmem Ammoniak wird es leicht gelöst. Die ammoniakalische Lösung wird mit verdünnter Salpetersäure gallertartig gefällt.

Silberbestimmung

0,0931 grm Substanz hinterliessen beim Glühen 0,0304 metallisches Silber entsprechend 32.65%; die Theorie erfordert 32,62%.

Es ist nicht gelungen aus dem Benzoylcystin ein Benzoylcystëin darzustellen. Die zu diesem Zwecke versuchte Reduktion mit Zinn und Salzsäure (das Benzoylcystin wurde vorher in etwas Alkohol gelöst) führte zur Abspaltung von Benzoësäure und Bildung

von Cystëin. Das vom Zinn befreite Filtrat wurde zur Trockene verdampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit einigen Tropfen Eisenchlorid oxydirt. Es trat die für das Cystëin bekannte indigblaue Färbung auf, die rasch wieder verschwand. Beim Ansäuern mit Salzsäure wurde jedoch keine gallertartige Füllung erhalten, sondern aus der angesäuerten Flüssigkeit konnte Benzoësäure durch Ausschütteln mit Aether gewonnen werden. Ein anderer Theil des nicht oxydirten Rückstandes gab mit Quecksilberchlorid die für das Cystëin charakteristische Fällung. Es war somit wohl eine Reduktion vor sich gegangen, jedoch verlief dieselbe anders als angestrebt wurde. Das Molekül des Benzoylcystins wurde in Benzoësäure und Cystëin zerlegt.

Das Benzoylcystin wird in der Kälte von concentrirter Salzsäure weder gelöst, noch angegriffen. Wendet man bei der Einwirkung der Salzsäure dagegen eine Temperatur von 100—110° an und erhitzt in geschlossenen Röhren 18—20 Stunden, so tritt eine allmählige Lösung des Benzoylcystins ein. In dem Maasse, als die Lösung erfolgt, spaltet sich auch Benzoylcystin in seine Componenten Benzoësäure und Cystin. Der langsame Verlauf dieser Reaktion erklärt sich aus der geringen Löslichkeit der Benzoylverbindung. Auf diesem Wege kann man aus dem Benzoylcystin das Cystin glatt und quantitativ wieder gewinnen.

5. Versuch der Darstellung einer Uramidosäure.

Das Benzoylcystin gibt keine Uramidosäure mehr: die Bildung einer derartigen Substanz wird durch die Gegenwart der Benzoylgruppe ausgeschlossen. Dagegen kann man das Cystin durch Anlagerung von Isocyansäure in einen zusammengesetzten Harnstoff überführen. Diese

Reaktion ist analog der Bildung der Hydantoïnsäure aus Amidoessigsäure und kann folgendermassen eingeleitet werden.

2,4 Gramm Cystin wurden mit drei Gramm cyansaurem Kali und circa 20 ccm. Wasser auf dem Wasserbade schwach erwärmt. Nach einiger Zeit wurden weitere 2½ Gramm cyansaures Kali hinzugefügt. Beim längeren Erwärmen trat allmählig unter Braunfärbung Lösung ein. Man liess über Nacht stehen und erwärmte am anderen Tage vor dem Ausäuern mit Schwefelsäure auf 70 Grad. Als der sehr stechende Geruch der Cyansäure völlig verschwunden war, wurden die Sulfate mit Alkohol ausgefüllt und die Flüssigkeit unter Zusatz von 25 ccm. verdünnter Schwefelsäure auf dem Wasserbade eingedampft. Der aus heissem Wasser umkrystallisirte Rückstand lieferte gelblich weise, undurchsichtige und undeutliche Blättchen, die im kalten Wasser kaum löslich sind. Trotz zwei bis dreimaligem Umkrystallisiren aus heissem Wasser veränderten die Krystalle ihren Habitus nicht wesentlich und konnten nicht in besserer Form erhalten werden. Die Krystalle zersetzen sich beim Erhitzen unter Entwicklung von Ammoniak ohne zu schmelzen. Sie sind in kaltem Wasser schwer, in heissem leicht löslich: auch in kaltem Weingeist lösen sie sich schwer. Beim Umkrystallisiren setzte sich die anfangs stark sauer reagirende Substanz in einen völlig neutralen Körper um, von welchem schliesslich nur eine kleine Menge in reinem Zustande erhalten wurde. Eine Kohlen- und Wasserstoffbestimmung zeigte, dass die zuerst gebildete Uramidosäure sich in das zugehörige Hydantoïn verwandelt hatte:

0,1201 grm. Substanz gaben 0,1473 grm CO_2 entsprechend 33.44 % C und 0,0445 grm H_2O gleich 4,11 % H.

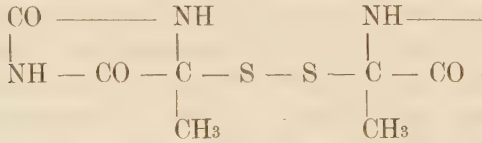
Berechnet für die Uramidosäure: $C_8 H_{14} S_2 N_4 O_6$	Berechnet für das Uramidosäureanhydrit: $C_8 H_{10} S_2 N_4 O_4$
C = 29,44 %	C = 33,10 %
H = 4,29 %	H = 3,44 %

Gefunden:

33,44 %

4,11 %

Der neuen Verbindung kommt somit die Constitutionsformel zu:



Zusammenstellung der bis jetzt gewonnenen Resultate:

I. Das Cystëin reagirt mit Quecksilberchlorid unter Bildung des Atomcomplexes — SHg Cl.

II. Das Quecksilbersalz liefert mit Jodaethyl Aethylcystëin.

III. Das Aethylcystëin spaltet wie das Phenylcystëin mit Natronlauge und Fehling'scher Lösung gekocht, Merkaptan und Ammoniak ab, zersetzt sich jedoch langsamer wie das Phenylcystëin.

IV. Beim Aethylcystëin ist durch alkalische Mittel, sowie durch salpetrige Säure die Brenztraubensäure nicht nachweisbar, weil letztere zu leicht weiter verändert wird.

V. Das Cystin bildet ein Benzoylderivat, welches durch Salzsäure in Benzoësäure und Cystin gespalten wird.

VI. Das Cystin bildet mit Isocyansäure eine Uramidosäure, welche durch Abspaltung von Wasser leicht in das entsprechende Hydantoin übergeht.

Zweiter Theil.

Die im zweiten Theil der Arbeit zu beschreibenden Versuche einer Synthese des Cystin's haben ihren Endzweck nicht erreicht. Immerhin sind die dabei gemachten Beobachtungen wenigstens zum Theil insofern von Bedeutung, als sie wohl den einen oder andern Weg als besonders geeignet erscheinen lassen, auf welchem diese Synthese vielleicht ausgeführt werden kann. Wenn dem Cystin die früher aufgestellte Formel zukommt, so würde ein einfacher Weg zu einer Synthese vom α-Alanin oder der Brenztraubensäure ausgehen.

Aus dem Alanin könnte Cystin entstehen, wenn ersteres beim Erhitzen mit Schwefel unter Schwefelwasserstoffentwicklung sich mit diesem verbindet im Sinne der Gleichung:

$$2C_3H_7NO_2 + 3S = H_2S + C_6H_{12}N_2S_2O_4.$$

Der Versuch zeigte, dass beim Erhitzen des Alanin's mit Schwefel zwar Schwefelwasserstoff entwickelt wird, dabei aber immer andere Reaktionen unter Abspaltung von Wasser eingeleitet werden, bei welchen nie Spuren von Cystin entstehen.

Günstigere Bedingungen, als das Alanin, schien für manche synthetische Versuche das Benzoylalanin darzubieten, welches, wie Baum (Zeitschrift f. phys. Chemie Bd. 9 S 467) gezeigt hat, leicht durch Benzoylirung aus dem Alanin erhalten werden kann. Bei der Darstellung grösserer Mengen dieses Körpers wurde das folgende Verfahren, welches in einigen Punkten von der von Baum benützte Methode abweicht, als zweckmässig gefunden.

Da über das Benzoylalanin bis jetzt nur einige dürftige Angaben vorliegen, gebe ich im Folgenden auch meine Beobachtungen über diese Substanz wieder.

1. Benzoylamidoproprionsäure

$C_{10}H_{11}NO_3$.

10 grm. Alanin wurde in 100 grm. Wasser und 300 cmm 10prozentiger Natronlauge gelöst, und mit 45 ccm Benzoylchlorid unter guter Kühlung durchschüttelt, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden war. Das gebildete Benzoylalanin und die Benzoësäure wurden mit Salzsäure abgeschieden und getrocknet. Ein Theil des trockenen Produktes wurde mit fünf Theilen Aether zur Entfernung der Benzoësäure ausgeschüttelt und die letzten Spuren mit Petroläther ausgewaschen. Durch Umkrystallisiren des Rückstandes aus heissem Wasser erhält man reines Benzoylalanin vom Schmelzpunkt 165—166° (vergl. Baum, Zeitschrift für phys. Chemie Bd. 9 S. 467). Das Benzoylalanin löst sich in 250 Theilen kaltem Wasser; aus gesättigten Lösungen scheidet es sich in sechsseitigen Blättchen aus. In Alkohol ist es leicht, in Aether schwer löslich, doch kann es aus wässrigen Lösungen mit viel Aether ausgeschüttelt werden. In Petroläther ist es unlöslich. Es ist wie die Hippursäure nicht unzersetzt flüchtig; bei der trockenen Destillation entsteht Benzoësäure, Ammoniak, Wasser, Benzonitril und Kohlensäure. Die Alkalisalze sind in Wasser sehr leicht löslich. Das Bariumsalz wurde in Form einer gummiartigen Masse erhalten. Die Blei- und Quecksilberverbindungen sind in Wasser unlösliche amorphe Niederschläge. Beim Erhitzen des Benzoylalanins in Lösung mit Kupferhydroxyd erhält man krystallisirte blaugrüne Salze. Silberoxyd wird beim Erwärmen mit der wässrigen Lösung des Benzoylalanins gelöst. Beim Erkalten krystallisirt das Silbersalz in lichtbeständigen Blättchen aus, die sich sehr schwer in Wasser, leicht in kaltem Ammoniak lösen.

Dasselbe ist unlöslich in Alkohol. Die Analyse stimmt für die Formel $C_{10} H_{10} NO_3 Ag$.

Silberbestimmung.

0,19355 grm Substanz gaben beim Glühen 0,06965 metallisches Silber entsprechend 35,99 % Ag. Die Theorie verlangt 36 %.

2. Benzoylamidopropionsäureaethylester.

$C_{12} H_{15} NO_3$.

Da das Benzoylalanin bei der trockenen Destillation sich vollständig zersetzt, so wurde der Ester dargestellt, um denselben in später zu beschreibender Weise mit Schwefel in Reaktion zu bringen. Durch die Anwendung des Esters sollte auch der Abspaltung von Carboxyl bei diesem und anderen Versuchen vorgebeugt werden. Zur Darstellung des Esters wurde eine alkoholische Lösung von Benzoylalanin mit trockenem Salzsäuregas gesättigt und über Nacht stehen gelassen. Beim Uebersättigen der Flüssigkeit mit Natronlauge wurde der Ester abgeschieden und durch einmalige Krystallisation aus heissem Wasser rein dargestellt. Er bildet feine Nadeln vom Schmelzpunkt 76—77°. Aus 20 Gramm Benzoylalanin wurden 18 Gramm Ester gewonnen.

Analyse:

I. 0,1951 grm Substanz lieferten 0,4694 grm CO_2 entsprechend 65,04% C. und 0,1252 H_2O = 7,13% H.

II. 0,1761 grm Substanz gaben bei 10° C. und 755 mm. B. 9,8 ccm. feuchten Stickstoff entsprechend 6,62 % N.

Berechnet für $C_{12}H_{15}NO_3$			Gefunden
C_{12}	= 144	= 65,16 %	65,04 %
H_{15}	= 15	= 6,78 %	7,13 %
N	= 14	= 6,33 %	6,62 %
O_3	= 48	= 21,71 %	—
	221	99,98 %.	

Der Ester ist fast unlöslich in kaltem Wasser, leicht löslich in Alkohol und Aether. Ueber 270° siedet der Ester, wobei aber stets unter Bildung gefärbter Produkte Zersetzung eintritt, so zwar, dass man aus dem Destillate nur einen kleinen Teil der unveränderten Substanz wieder gewinnen kann.

Zur weiteren Charakterisirung der Benzoylamidopropionsäure wurde noch ihr Amid dargestellt.

Bezoylamidopropionsäureamid.

$C_{10}H_{12}N_2O_2$.

3 Gramm Aethylester werden mit 50 ccm. starkem wässerigem Ammoniak kurze Zeit erwärmt und 12 Stunden bei Seite gestellt. Beim Eindampfen der Flüssigkeit erhält man kleine Krystalle, die aus verdünntem Alkohol sich in dicken Nadeln vom Schmelzpunkt 226—227 ausscheiden. Die Krystalle sind weiss und sehen etwas verwittert aus. In Wasser sind sie schwer löslich, in Alkohol leichter. Erhitzt man sie über ihren Schmelzpunkt, so tritt vollständige Zersetzung ein.

Stickstoffbestimmung.

0,1881 grm Substanz gaben 22,2 ccm feuchten Stickstoff bei 10° C. und 753,5 mm B. entsprechend 14,01 %.

Berechnet für $C_{10}H_{12}N_2O_2$	Gefunden
14,57 % N	14,01 % N.

1. Versuche mit der Benzoylverbindung des Alanins.

Mit der freien Säure, sowie mit dem Ester wurden folgende Versuche in synthetischer Richtung ausgeführt. Es war denkbar, dass das Wasserstoffatom des mittelständigen Kohlenstoffatoms durch Chlor ersetzbar sei, welches dann leicht gegen die SH Gruppe ausgetauscht werden konnte. Concentrirtes Chlorwasser wirkte jedoch in der Weise ein, dass Benzoësäure gebildet wurde, ohne dass es gelungen ist, ein Chlorprodukt zu isoliren. Um die schädliche Wirkung des Wassers zu umgehen, wurde die Bromirung in Chloroformlösung versucht, jedoch ohne besseren Erfolg. Es wurde nämlich jedesmal der Stickstoff in Form von Bromammonium ausgeschieden, so dass angenommen werden musste, dass trotz der schützenden Benzoylgruppe die Bromirung dennoch am Stickstoffwasserstoff stattgefunden hat.

Werden Ester und Schwefel in Reagirröhren zusammengeschmolzen, so entweichen Ströme von Schwefelwasserstoff. Die nach dem Erhitzen erhaltene Reaktionsmasse wurde zur Abspaltung der Benzoylgruppe mit Salzsäure im Rohre erhitzt, vom Schwefel abfiltrirt und mit Natronlauge und Bleiacetat direkt auf Cystin geprüft. Es fand keine Abspaltung von Schwefelblei statt. Schwefelchlorür $S_2 Cl_2$ ist ohne Einwirkung auf den Ester.

2. Versuche mit der Brenztraubensäure.

Nachdem die Versuche von Alanin aus zum Cystin zu gelangen fehlgeschlagen waren, wurde bei weiteren Versuchen die Brenztraubensäure als Ausgangsmaterial verwendet.

Baumann (Berichte der D. chem. Gesellschaft Bd. 18. Seite 263) hat schon früher versucht, ein durch

die Phenylgruppe C_6H_5 substituirtes Cystëin darzustellen. Der genannte Forscher ging dabei von der Phenylthioxypropionsäure aus, welche man, wie er zeigte, leicht erhält, wenn Brenztraubensäure und Phenylmerkaptan zusammengebracht werden. Die Reaction vollzieht sich nach folgender Formel:

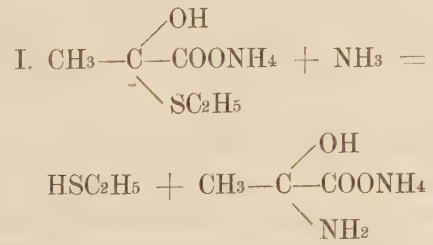
$$CH_3 - CO - COOH + HSC_6H_5 = CH_3 - \underset{\diagdown SC_6H_5}{\overset{\diagup OH}{C}} - COOH$$

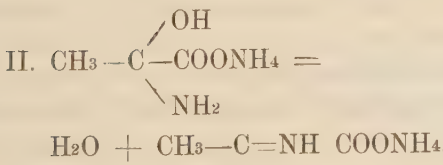
Phenylthiooxypropionsäure.

Letztere Säure krystallisirt zwar, ist aber im Uebrigen recht unbeständig, so dass es nicht gelungen ist, Chlor oder die Amidogruppe in dieselbe einzuführen. In ähnlichem Sinne wirkte König (Inaugural-Dissert. Erlangen 1887). Derselbe versuchte es von der Chlorbenzolsulfinsäure und der Brenztraubensäure aus zu der recht beständigen p. Chlorphenylsulfonoxypropionsäure zu gelangen. Es trat hier jedoch Zersetzung der Brenztraubensäure ein.

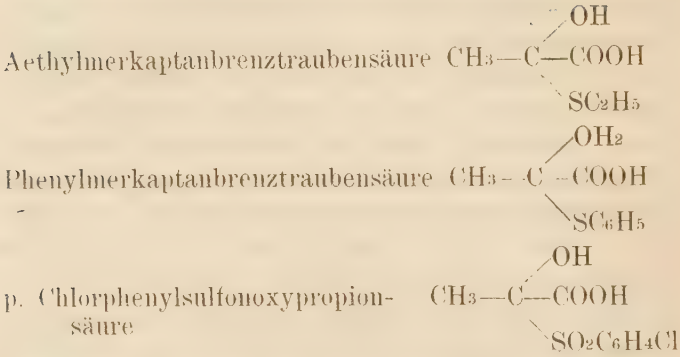
Indem Aethylcystëin haben wir einen Körper kennen gelernt, dessen schwerere Zersetzbarkeit Alkalien gegenüber ohne Zweifel durch die festere Bindung der Thioaethylgruppe bedingt ist. Es lag daher nahe zu versuchen, zur Synthese des Aethylcystëins die Aethylmerkaptanbrenztraubensäure $CH_3 - \underset{\diagdown SC_2H_5}{\overset{\diagup OH}{C}} - COOH$ zu benützen, welche durch Zusammenbringen aequivalenter Mengen von Aethylmerkaptan und Brenztraubensäure in der Kälte erhalten wird. Sie bildet eine syrupdicke Flüssigkeit, welche auch bei starker Abkühlung nicht erstarrt. Diese Säure, die Aethylthiooxypropionsäure rechtfertigte aber keineswegs die Erwartungen, welche durch die festere Bindung des Thioaethylrestes in dem

Aethylcystëin angezeigt werden. Denn die Thioaethylgruppe ist in ihr keineswegs fester gebunden als der Merkaptanrest in der Phenylmerkaptanbrenztraubensäure. Es erfolgt vielmehr die Abspaltung des Merkaptans leichter, als bei der Thiophenyloxypropionsäure. In offenen Schalen mit etwas Wasser zusammengebracht, gibt sie in ein bis zwei Tagen ihr Merkaptan ab, indem Brenztraubensäure zurückbleibt. In Aether und Alkohol ist sie löslich, sie ist nicht befähigt krystallisirende Salze zu bilden. Löst man die Säure in etwas absolutem Alkohol und fügt einen Ueberschuss von alkoholischem Ammoniak hinzu, so entsteht ein intensiver Geruch nach Aethylmerkaptan, zugleich scheidet sich ein schmieriges Produkt ab, welches wegen seiner Unbeständigkeit nicht isolirt werden konnte. Es ist wahrscheinlich, dass dieses Produkt der Hauptsache nach aus dem Ammoniumsalz der Imidobrenztraubensäure besteht und dass seine Bildung durch eine Reaktion des primär gebildeten Ammoniumsalzes der Aethylmerkaptanbrenztraubensäure mit Ammoniak im Sinne folgender Gleichungen erfolgt:





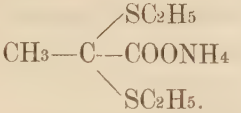
Beim Vergleiche der drei Körper:



findet man, dass je saurer die schwefelhaltigen Gruppen, desto fester sie an das hydroxylirte Kohlenstoffatom gebunden sind. Es nimmt also im Maasse der sauren Eigenschaften der eingetretenen schwefelhaltigen Gruppen auch die Beständigkeit des Moleküls zu. So kann man zum Beispiel die p. Chlorphenylsulfonoxypropionsäure mit Natronlauge kochen, ohne dass Sulfinsäure abgespalten wird. Es ist aus diesen Versuchen mit ziemlicher Sicherheit zu entnehmen, dass es wohl kaum gelingen dürfte, auf diesem Wege zu dem Aethylcystëin zu gelangen. Die Tendenz des Ammoniaks, das Merkaptan zu verdrängen ist weit grösser als die unter Wasseraustritt an die Stelle der Hydroxylgruppen zu treten.

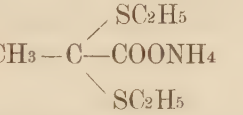
Wird bei der Darstellung des Additionsproduktes nicht gekühlt, so erwärmt sich das Gemenge von Aethylmerkaptan und Brenztraubensäure bis zum Siedepunkt des Merkaptans. Aus dieser Reaktionsmasse lässt sich mit Ammoniak ein gut krystallisirendes Ammoniumsalz gewinnen, das in mehr als zolllangen schön ausgebildeten Krystallen von Schmelzpunkt 174 bis 176 anschiesst. Im weiteren Verlauf der Untersuchungen stellte sich heraus, dass dasselbe identisch

war mit dem auf einem anderen Wege gewonnenen Ammoniumsalz der Diaethylthiopropionsäure. Es kommt ihm daher die Formel zu:



Es ist also hier die Bildung des Merkaptols der Brenztraubensäure ohne die Gegenwart von wasserentziehenden Mitteln erfolgt Reichlicher erhält man dieses Salz in der unten beschriebenen Weise.

Diaethylthiopropionsaures Ammonium.



1 Molekül Brenztraubensäure und zwei Moleküle Aethylmerkaptan werden unter Abkühlung gemischt. In das dicke Oel wird Salzsäure ungefähr eine halbe Stunde eingeleitet und dann zur Entfernung der Salzsäure auf dem Wasserbade schwach erwärmt und mit Wasser gewaschen. Gibt man zu dem Oel vorsichtig Ammoniak, so erstarrt es zu einem Krystallbrei von feinen Nadeln, welche durch Umkrystallisiren aus Alkohol gereinigt werden können. Sie sind in Alkohol und Wasser leicht löslich und krystallisiren aus beiden Lösungsmitteln ausgezeichnet. Der Schmelzpunkt der Substanz liegt bei 174—176°.

Die Analyse des aus Alkohol umkrystallisirten Salzes lieferte Werthe die auf die Formel $C_7H_{17}S_2NO_2$ stimmen.

I. 0,1837 grm Substanz gaben 0.2650 CO_2 entsprechend 39,34% C und 0,1285 grm H_2O gleich 7,78% H.

II. 0,2018 grm Substanz lieferten bei 11° C. und 740 mm B. 11,7 ccm feuchten Stickstoff entsprechend 6,72% N.

III. 0,1702 grm Substanz lieferten 0,3730 grm $BaSO_4$ entsprechend 30,09% S.

Berechnet für $C_7 H_{17} S_2 NO_2$			Gefunden
C_7	= 84 =	39,81%	39,34
H_{17}	= 17 =	8,10 „	7,78
S_2	= 64 =	30,33 „	30,09
N_1	= 14 =	6,63 „	6,72
O_2	= 32 =	30,33 „	—
	211	100,01	

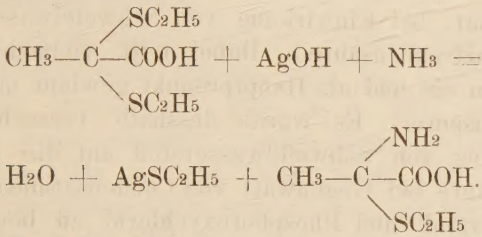
Aus dem Ammoniumsalz wird durch Säuren die freie Säure als ein übelriechendes Oel abgeschieden, das sich Alkalien gegenüber durch eine grosse Beständigkeit auszeichnet. Man kann halbe Tage mit Natronlauge und fehling'scher Lösung kochen, ohne dass auch nur Spuren von Kupfermerkaptid gebildet werden, um so auffallender ist daher die leichte Abspaltung von Merkaptan durch ammoniakalische Silberlösung. Schon beim ganz gelinden Erwärmen mit ammoniakalischer Silberlösung wird Silbermerkaptid als flockiger Niederschlag abgeschieden. Die Silberbestimmung der trockenen Substanz ergab folgende Werthe:

0,2790 grm Substanz hinterliessen beim Glühen 0,1795 grm metallisches Silber entsprechend 64,34% das Silbermerkaptid verlangt 63,90%.

Beim Erwärmen der Silberverbindung mit verdünnter Salzsäure wurde sie in Merkaptan und Chlorsilber zerlegt.

Die leichte Abspaltbarkeit des Merkaptans in dem obengeschilderten Falle legte den Gedanken nahe, durch vorsichtige Einwirkung von ammoniakalischer Silberlösung nur e i n e der beiden Thioaethylgruppen

abzuspalten und die Reaktion im Sinne der folgenden Gleichung einzuleiten.



Dabei zeigte sich aber, dass das bei der Reaktion verwendete Silber immer zur Abspaltung von beiden Thioaethylgruppen verwendet wird, und wenn auf ein Molekül des dithioaethylpropionsauren Ammoniums ein Molekül salpetersaures Silber zur Anwendung kam, die Hälfte des Ammoniumsalzes wieder gewonnen werden konnte.

Die Eigenschaft des Quecksilbers mit Leichtigkeit Merkaptide zu bilden, wurde zu einem ähnlichen Versuche benützt, welcher im Folgenden beschrieben wird:

Quecksilberacetamid ein Molekül wurde in absolutem Alkohol gelöst und diese Lösung mit einer solchen von zwei Molekülen Ammoninmsalz in Alkohol 20—30 Minuten lang geschüttelt. Es entstand sofort ein Niederschlag, welcher zum grössten Theile aus Quecksilbermerkaptid bestand, welches aus verdünntem Weingeist umkrystallisirt in perlmutterglänzenden Blättchen erhalten wurde, die unschwer als Quecksilbermerkaptid erkannt wurden. Es ist aber auch bei dieser Reaktion nicht gelungen, das gesuchte Aethylcystëin zu erhalten, weil auch immer beide Merkaptanreste gleichzeitig austreten.

Ein anderer Weg, um aus der Brenztraubensäure zum Cystin zu gelangen, bot sich dar, falls es ermöglicht werden konnte, die geschwefelte Brenztraubensäure

Vorstehende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der medicinischen Fakultät zu Freiburg im Breisgau unter Leitung des Herrn Professor Dr. **E. Baumann** ausgeführt. Diesem meinem hochverehrten Lehrer spreche ich für die mir in Rath und That zu Theil gewordene Unterstützung meinen herzlichsten Dank aus.

Carl Brenzinger.